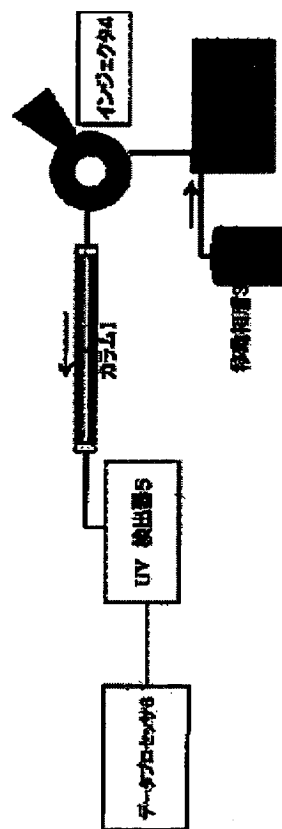


HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPH**Publication number:** JP2003075420**Publication date:** 2003-03-12**Inventor:** MIZUGUCHI HIROYOSHI; ISHIZUKA AKIO;
NAKANISHI KAZUKI**Applicant:** NAKANISHI KAZUKI; KYOTO MONOTECH KK**Classification:****- International:** **G01N30/74; G01N30/86; G01N30/00;** (IPC1-7):
G01N30/48; G01N30/74; G01N30/86**- european:****Application number:** JP20010271150 20010907**Priority number(s):** JP20010271150 20010907

Report a data error here

Abstract of JP2003075420

PROBLEM TO BE SOLVED: To realize a high-speed high-performance separation by an optimized apparatus by using a silica continuum column as a high-speed separation medium in ultrahigh-performance liquid chromatography. **SOLUTION:** A porous continuum (monolithic) column which is prepared by a gel-sol method using a phase separation and a data processor whose readout speed is increased are used for high-performance liquid chromatography.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-75420

(P2003-75420A)

(43) 公開日 平成15年3月12日 (2003.3.12)

(51) IntCl.⁷

識別記号

F I

テーマコード (参考)

G 0 1 N 30/48

G 0 1 N 30/48

K

30/74

30/74

Z

30/86

30/86

G

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願2001-271150 (P2001-271150)

(22) 出願日 平成13年9月7日 (2001.9.7)

(71) 出願人 593028861

中西 和樹

京都市左京区下鴨蓼倉町64-10

(71) 出願人 501155803

株式会社 京都モノテック

京都市北区大宮釈迦谷3番地59

(72) 発明者 水口 博義

京都市北区大宮釈迦谷3番地59 株式会社

京都モノテック内

(74) 代理人 100098671

弁理士 喜多 俊文

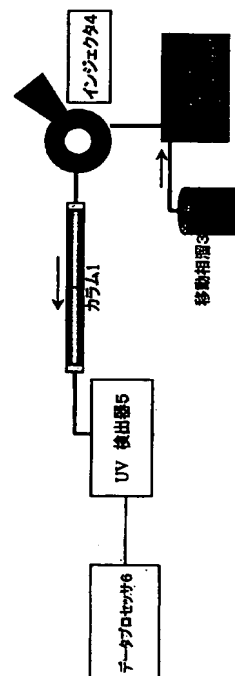
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高速液体クロマトグラフ

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、超高速液体クロマトグラフィーにおいて高速分離媒体であるシリカ連続体カラムを用い、最適化された装置で高速高性能分離を発現することを目的とする。

【解決手段】 本発明は、相分離を利用したゾルーゲル法によって調製される多孔質連続体 (モノリス型) カラムと読み取り速度を大きくしたデータプロセッサを高速液体クロマトグラフィーに用いることを特徴とする。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】送液ポンプ、インジェクター、分離カラム、検出器およびデータ処理装置からなる高速液体クロマトグラフにおいて、前記分離カラムに多孔質連続体カラムを用いるとともに、前記データ処理装置が、前記検出器からの信号の読み取り速度を 50 Hz 以上に設定してあることを特徴とする高速液体クロマトグラフ。

【請求項 2】前記検出器が高速応答性検出器であって、50 Hz 以上の高速データ取り込み装置を導入することを特徴とする請求項 1 記載の高速液体クロマトグラフ。

【請求項 3】多孔質連続体カラムがゾルーゲル反応溶液に、相分離を伴うゾルーゲル転移を起こさせることによって製造してなる無機系多孔質連続体カラムである請求項 1 又は 2 記載の高速液体クロマトグラフ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、高速液体クロマトグラフに関する。本発明によるクロマトグラフは、高流速における高性能分離に利用される。

【0002】

【従来の技術】高速液体クロマトグラフィーにおいて、通常粒子充填カラムを使用したシステムでは流速が大きくなるにつれてカラム負荷圧が大きくなり、また分離性能は低下していく。そのため、充填カラムのもつ性能を最大限に発揮するために、最適流速で測定され、検出器、データプロセッサなどを含むハードシステムに求められる性能も調整されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】高速液体クロマトグラフィーは広範囲にわたる分野において支持されている分析手段の一つである。現在、クロマトグラフィーにおいて多種にわたる溶質を一度に分離することは困難を要し、また短時間で溶質を分離することも難しいとされ、これらを克服するための研究が数多くなされている。高速液体クロマトグラフィーにおいて溶質分離の媒体となるのはカラムであり、通常無機あるいは有機物質からなる粒子が充填されている。このような粒子充填カラムにおいては、カラムの性能を最大限に発揮できる最適流速が存在するが、高速分離を試み試料流速を大きくすると、カラム負荷圧が大きくなり、分離性能は低下する。

【0004】ここで高流速において高性能分離を可能とするカラムを用いることによって、粒子充填カラムに比べて分離性能を低下させることなく、短時間で分析が終了できるようになるが、現在市販されている装置は、特に高速分析用に設計されていないので、高速用カラムの性能を最大限に発揮させることはできない。本発明は上記問題を解決するためになされたものであり、従来の装置を高速分析用に最適化することによる、短時間で分析できる高速液体クロマトグラフィーを提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】そこで、高速分離に対応できる装置、具体的にはデータプロセッサの読み取り速度を市販機器の最高値 50 Hz より大きくすることによって、高速用カラムの性能を維持することができる。すなわち、本発明は、多孔質連続体カラム（モノリス型）を高速分離用カラムとし、最適化された検出器やデータプロセッサとシステムとして組み合わせることにより高速高性能分離を発現することを特徴とする。具体的には、本発明は、送液ポンプ、インジェクター、分離カラム、検出器およびデータ処理装置からなる高速液体クロマトグラフにおいて、前記分離カラムに多孔質連続体カラムを用いるとともに、前記データ処理装置が、前記検出器からの信号の読み取り速度を 50 Hz 以上に設定してあることを特徴とする高速液体クロマトグラフである。

【0006】ここで、「読み取り速度」とは、コンピュータの実行サイクルのピッチを決めているクロックサイクルのことで、主にデータ処理装置を構成する LSI 素子を選択することにより可能な最高値が決定される。本発明では、50 Hz 以上、好ましくは 100 Hz 以上、さらに好ましくは 200 Hz 以上である。上限は特に限定されず、データ処理装置の最高値まで可能である。また、データ処理装置のみならず、検出器を高速応答性検出器にして、該検出器に 50 Hz 以上の高速データ取り込み装置を導入してもよい。高速データ取り込み装置としては、例えばデータ収集システムを挙げることができる。

【0007】また、多孔質連続体（モノリス型）カラムは、相分離を利用したゾルーゲル法によって調製することが好ましく、このカラムは高速・高分離性能を示す。また、モノリス型カラムは高流速での送液を可能にしているため、短時間で化合物の分離を達成できるという利点を持っている。このモノリス型カラムを多次元クロマトグラフィーに用いることによって多種の溶質を短時間に分離することが可能となる。

【0008】本発明における多次元クロマトグラフィー用の多孔質連続体カラム（モノリス型カラム）は、直径 100nm～10000nm のマクロ孔と骨格が共連続構造をした無機系多孔質連続体で、骨格には直径 2nm～50nm のメソ孔が存在する。無機系多孔質連続体は、シリカを主成分とする反応溶液を相分離を伴うゾルーゲル転移を起こさせることにより得られる。ゾルーゲル反応に用いられるゲル形成を起こす網目成分の前駆体としては、金属アルコキシド、錯体、金属塩、有機修飾金属アルコキシド、有機架橋金属アルコキシド、およびこれらの部分加水分解生成物、部分重合生成物である多量体を用いることができる。水ガラスほかケイ酸塩水溶液の pH を変化させることによるゾルーゲル転移も、同様に利用することができる。さらに具体的には、上記目的達成の手段は、水溶

性高分子、熱分解する化合物を酸性水溶液に溶かし、それに加水分解性の官能基を有する金属化合物を添加して加水分解反応を行い、板状部材の溝内において生成物が固化した後、次いで湿潤状態のゲルを加熱することにより、ゲル調製時にあらかじめ溶解させておいた低分子化合物を熱分解させ、次いで乾燥し加熱して製造することが好ましい。

【0009】ここで、水溶性高分子は、理論的には適当な濃度の水溶液と成し得る水溶性有機高分子であって、加水分解性の官能基を有する金属化合物によって生成するアルコールを含む反応系中に均一に溶解し得るものであれば良いが、具体的には高分子金属塩であるポリスチレンスルホン酸のナトリウム塩またはカリウム塩、高分子酸であって解離してポリアニオンとなるポリアクリル酸、高分子塩基であって水溶液中でポリカチオンを生ずるポリアリルアミンおよびポリエチレンジイミン、あるいは中性高分子であって主鎖にエーテル結合を持つポリエチレンオキシド、側鎖にカルボニル基を有するポリビニルピロリドン等が好適である。また、有機高分子に代えてホルムアミド、多価アルコール、界面活性剤を用いてもよく、その場合多価アルコールとしてはグリセリンが、界面活性剤としてはポリオキシエチレンアルキルエーテル類が最適である。

【0010】加水分解性の官能基を有する金属化合物としては、金属アルコキシド又はそのオリゴマーを用いることができ、これらのものは例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素数の少ないものが好ましい。また、その金属としては、最終的に形成される酸化物の金属、例えば Si、Ti、Zr、Al が使用される。この金属としては1種又は2種以上であっても良い。一方オリゴマーとしてはアルコールに均一に溶解分散できるものであればよく、具体的には10量体程度まで使用できる。

【0011】また、酸性水溶液としては、通常塩酸、硝酸等の鉱酸0.001モル濃度以上のもの、あるいは酢酸、ギ酸等の有機酸0.01モル濃度以上のものが好ましい。

【0012】相分離・ゲル化にあたっては、板状部材の溝内に溶液を室温40～80℃で0.5～5時間保存することにより達成できる。相分離・ゲル化は、当初透明な溶液が白濁してシリカ相と水相との相分離を生じついにゲル化する過程を経る。この相分離・ゲル化で水溶性高分子は分散状態にありそれらの沈殿は実質的に生じない。

【0013】あらかじめ共存させる熱分解性の化合物の具体的な例としては、尿素あるいはヘキサメチレンテトラミン、ホルムアミド、N-メチルホルムアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトアミド、N-メチルアセトアミド、N、N-ジメチルアセトアミド等の有機アミド類を利用できるが、加熱後の溶媒のpH値が重要

な条件であるので、熱分解後に溶媒を塩基性にする化合物であれば特に制限はない。共存させる熱分解性化合物は、化合物の種類にもよるが、例えば尿素の場合には、反応溶液10gに対し、0.05～0.8g、好ましくは0.1～0.7gである。また、加熱温度は、例えば尿素の場合には40～200℃で、加熱後の溶媒のpH値は、6.0～12.0が好ましい。また、熱分解によってフッ化水素酸のようにシリカを溶解する性質のある化合物を生じるものも、同様に利用できる。

【0014】上記方法では、水溶性高分子を酸性水溶液に溶かし、それに加水分解性の官能基を有する金属化合物を添加して加水分解反応を行うと、溝内において、溶媒リッチ相と骨格相とに分離したゲルが生成する。生成物（ゲル）が固化した後、適当な熟成時間を経た後、湿潤状態のゲルを加熱することによって、反応溶液にあらかじめ溶解させておいたアミド系化合物が熱分解し、骨格相の内壁面に接触している溶媒のpHが上昇する。そして、溶媒がその内壁面を浸食し、内壁面の凹凸状態を変えることによって細孔径を徐々に拡大する。シリカを主成分とするゲルの場合には、酸性あるいは中性領域においては変化の度合は非常に小さいが、熱分解が盛んになり水溶液の塩基性が増すにつれて、細孔を構成する部分が溶解し、より平坦な部分に再析出することによって、平均細孔径が大きくなる反応が顕著に起こるようになる。

【0015】巨大空孔を持たず3次元的に束縛された細孔のみを持つゲルでは、平衡条件としては溶解し得る部分でも、溶出物質が外部の溶液にまで拡散できないために、元の細孔構造が相当な割合で残る。これに対して巨大空孔となる溶媒リッチ相を持つゲルにおいては、2次元的にしか束縛されていない細孔が多く、外部の水溶液との物質のやり取りが十分頻繁に起こるため、大きい細孔の発達に並行して小さい細孔は消滅し、全体の細孔径分布は顕著に広がることのない。

【0016】なお、加熱過程においては、ゲルを密閉条件下に置き、熱分解生成物の蒸気圧が飽和して溶媒のpHが速やかに定常値をとるようにすることが有効である。

【0017】溶解・再析出反応が定常状態に達し、これに対応する細孔構造を得るために要する、加熱処理時間は、巨大空孔の大きさや試料の体積によって変化するので、それぞれの処理条件において実質的に細孔構造が変化しなくなる、最短処理時間を決定することが必要である。

【0018】加熱処理を終えたゲルは、溶媒を気化させることによって、溝内において、管壁に密着した乾燥ゲルとなる。この乾燥ゲル中には、出発溶液中の共存物質が残存する可能性があるため、適当な温度で熱処理を行い、有機物等を熱分解することによって、目的の無機系多孔質体を得ることができる。なお、乾燥は、30～8

0℃で数時間～数十時間放置して行い、熱処理は、200～800℃程度で加熱する。

【0019】なお、モノリス型カラムのサイズは、内径2mm～5mm、長さ2cm～15cmで、担体表面には、疎水基、イオン交換基などあらゆる保持メカニズムに対応する官能基が化学結合されている。また、多孔質連続体カラムの本数は限定されない。疎水基としては、例えばオクタデシルシリル基を挙げることができ、イオン交換基としては、例えばアミノプロピルシリル基を挙げることができる。

【0020】

【発明の実施の形態】本発明に係る超高速液体クロマトグラフの概略図を図1に示す。図中1がモノリス型カラム、2が送液ポンプで、送液ポンプ2により移動相液溜3の移動相がカラム1に送液される。カラム1にはインジェクタ4、UV検出器5が接続され、UV検出器5の信号はデータプロセッサ6にて処理される。データプロセッサ6の読み取り速度は、1Hzから1kHzまで調整可能である。

（実験例）図1の装置を用いて次の実験を行った。カラム1としてシリカ担体表面に $(C_{18}H_{37}Si(CH_3)_2)^+$ を化学結合したモノリス型カラム（4.6mmID×30mm）を用いた。モノリス型カラムのマクロ細孔径は1.6mm、骨格内メソ孔径は12nmである。クロマトグラフィーは室温で行い、移動相として80%メタノール水溶液を用いた。データプロセッサ6の読み取り速度は5Hzから1kHzまで変化させた。試料は、アルキルベンゼン（1：ベンゼン、2：トルエン、3：エチルベンゼン、4：プロピルベンゼン、5：ブチルベンゼン、6：アミルベンゼン、

7：ヘキシルベンゼン）、を用いた。

【0021】得られたクロマトグラムを図2に示す。図2中の1から7は前述したアルキルベンゼンのピーク位置を示す。データプロセッサの読み取り速度は1kHzである。図より高流速においても完全に分離されていることが分かる。

【0022】データプロセッサ6の読み取り速度と得られた理論段数の関係を図3に示す。図より市販装置の最高値である60Hzよりも大きい読み取り速度でより大きな理論段数を発生させることができ、シリカ連続体カラムの性能を最大限に発揮できていることがわかる。

【0023】

【発明の効果】本発明によれば、モノリス型カラムを使用する際、データプロセッサの読み取り速度を大きくすることで、高流速における高性能分離を実現することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の超高速液体クロマトグラフィーシステム

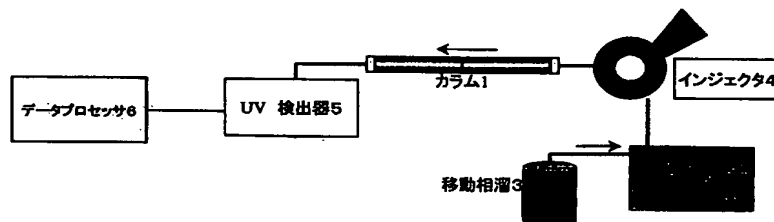
【図2】高速用カラム（シリカ連続体カラム）により分析したクロマトグラム

【図3】得られた理論段数とデータ読み取り速度の関係

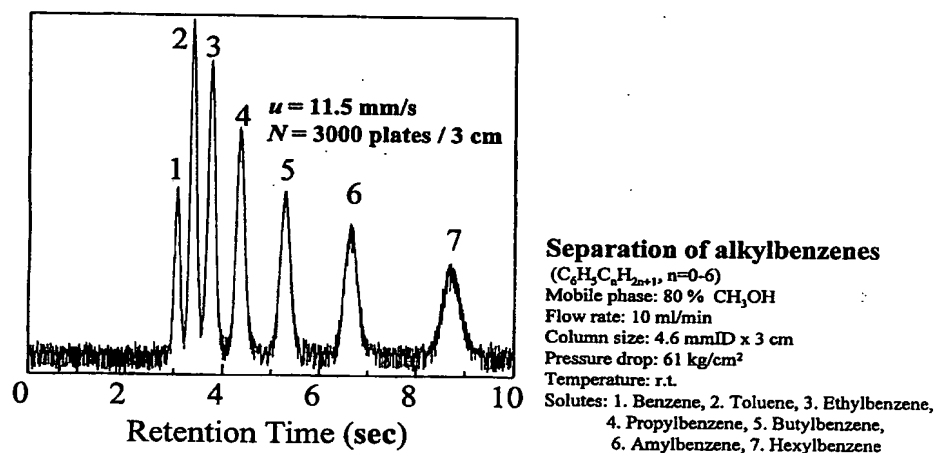
【符号の説明】

- 1：カラム
- 2：ポンプ
- 4：インジェクタ
- 5：UV検出器
- 6：データプロセッサ

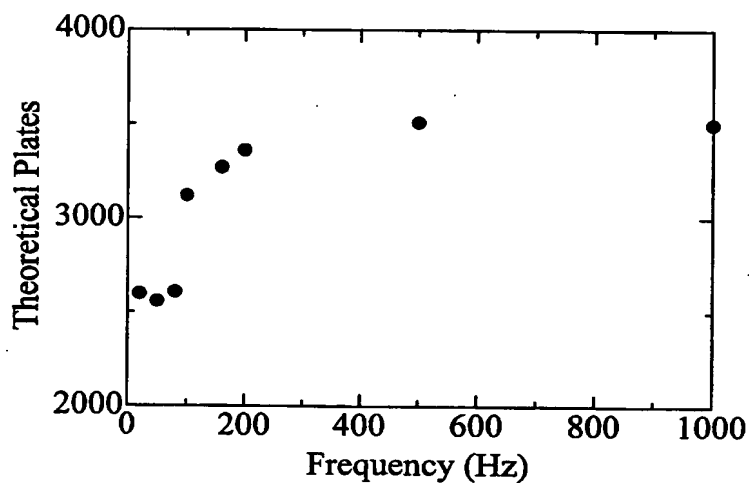
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 石塚 紀生
 京都市南区吉祥院石原南町26番地

(72)発明者 中西 和樹
 京都市左京区下鴨蓼倉町64-10